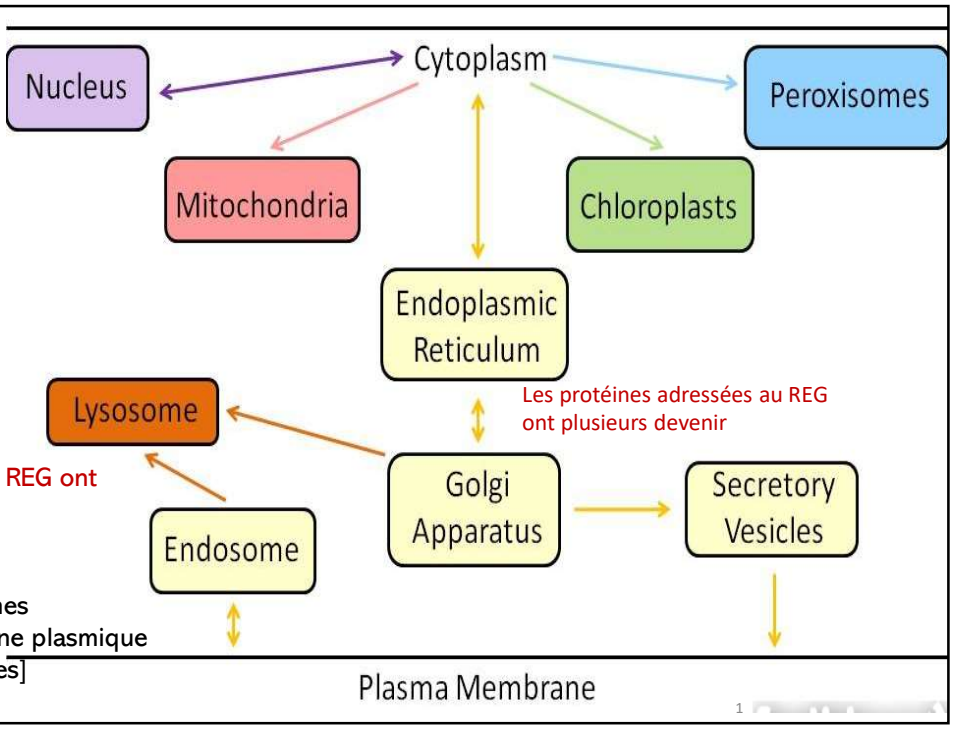
Adressage à des organites : transport **post-traductionnel** [après traduction] (pour mitochondrie, plastes, péroxysome)

Adressage au REG : transport **co-traductionnel** [en début de traduction].

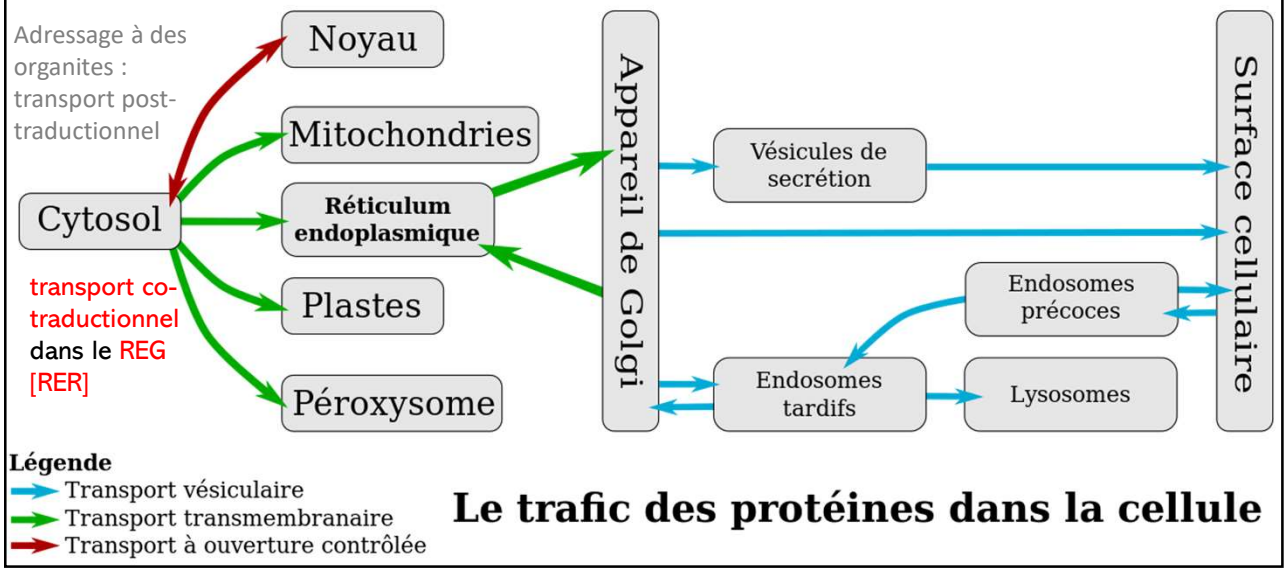


Les protéines adressées au REG ont plusieurs devenir

Les protéines adressées au REG ont plusieurs devenir :

1. rester dans le REG
2. transport vers Golgi
3. transport vers lysosomes
4. transport vers membrane plasmique [protéines membranaires]
5. excrétion

transport par vésicules: formation d'une vésicule avec une membrane et fusion de cette vésicule avec une autre membrane, on distingue le compartiment donneur et le compartiment receveur ; assure le transport à travers la membrane plasmique, appareil de Golgi, endosome, lysosomes.

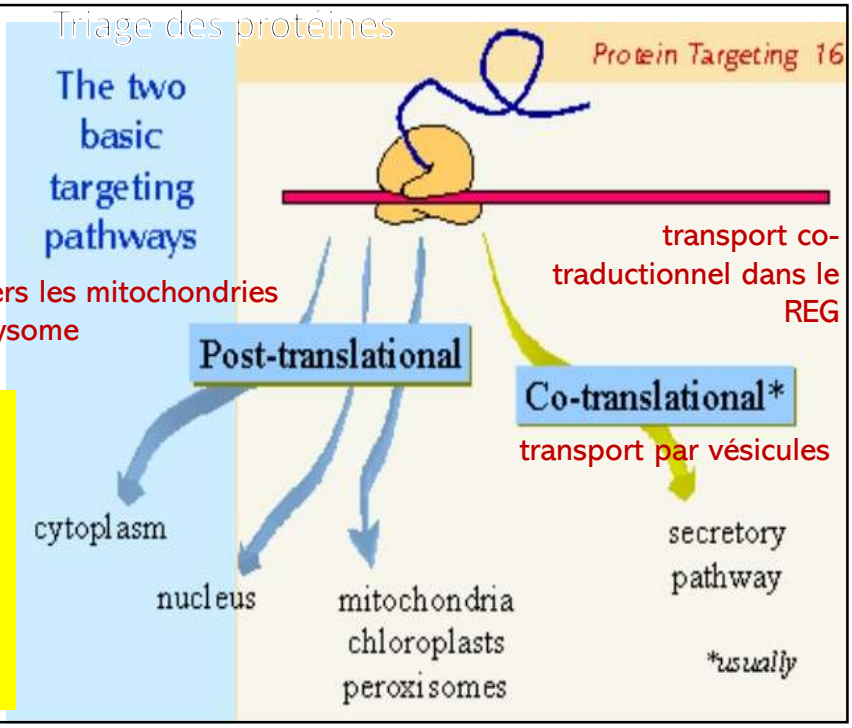


Triage des protéines

Le tri se fait en fonction du motif (séquence en AA), les propriétés physiques, et l'arrangement spatial.

transport post-traductionnel vers les mitochondries /noyau / chloroplastes / péroxysome

Adressage à des organites : transport post-traductionnel [après traduction] (pour mitochondrie, plastes, péroxysome)
Adressage au REG : transport co-traductionnel [en début de traduction].



1- Rester dans le cytosol.
2- Intégrer la membrane
membrane plasmique
membranes d'organites intra-cellulaires.
3- Être sécrétées à l'extérieur de la cellule.

1. Le transport par pore : c'est le transport bidirectionnel continuel des molécules entre le noyau et le cytosol
2. Le transport transmembranaire : c'est le transport des protéines dans les mitochondries et les chloroplastes
3. La translocation co-traductionnelle: c'est le transport des protéines vers le REG
4. Le transport vésiculaire: c'est le transport des protéines du réticulum endoplasmique vers l'appareil de Golgi.

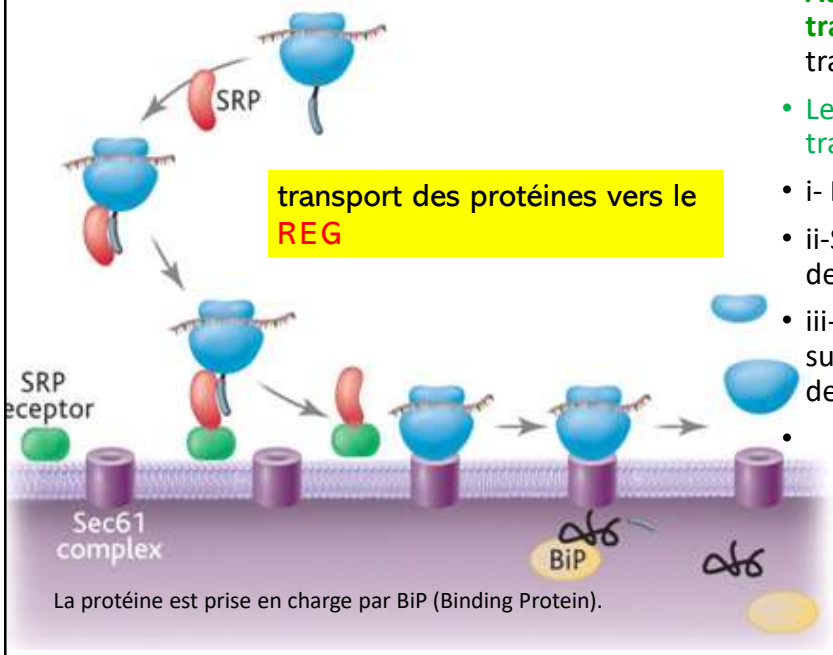
Les protéines adressées au REG ont plusieurs devenir :

1. rester dans le REG
2. transport vers Golgi
3. transport vers lysosomes
4. transport vers membrane plasmique [protéines membranaires]
5. excrétion

I. transport par translocation à travers un canal (dans la **membrane de l'organite**, canal ou translocon} assure le:
   a. transport co-traductionnel dans le REG [RER] et
   b. transport post-traductionnel vers les mitochondries / chloroplastes / péroxysome

II. transport par translocation à travers un pore (ex : pore nucléaire inséré dans l'enveloppe nucléaire)

III. transport par vésicules: formation d'une vésicule avec une membrane et fusion de cette vésicule avec une autre membrane, on distingue le compartiment donneur et le compartiment receveur ; assure le transport à travers la **membrane plasmique, appareil de Golgi, endosome, lysosomes**.



transport des protéines vers le REG

La protéine est prise en charge par BiP (Binding Protein).

- **Adressage au R E G** : transport **co-traductionnel** [en début de traduction].
- Les éléments nécessaires à la translocation **au REG** :
- i- Peptide signal
- ii-SRP : particule de reconnaissance de signal
- iii-structures particulières à la surface des membranes les canaux de translocations
- Les protéines destinées à utiliser les voies de biosynthèse/sécrétion intègrent de façon co-traductionnelle la lumière du REG

5

LE COUPLAGE DE LA SYNTHESE ET DE LA TRANSLOCATION DANS LE RE :

Les mécanismes d'adressage et de translocation des protéines

- **Les éléments nécessaires à la translocation :**

i- P e p t i d e s i g n a l

ii-S R P : particule de reconnaissance de signal

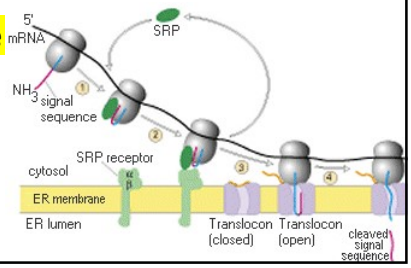
iii-C a n a u x de translocations: structures particulières à la surface des membranes

Le signal d'adress est une courte séquen d'acide aminés, généralement situé à l'extrémité N-terminale la protéine

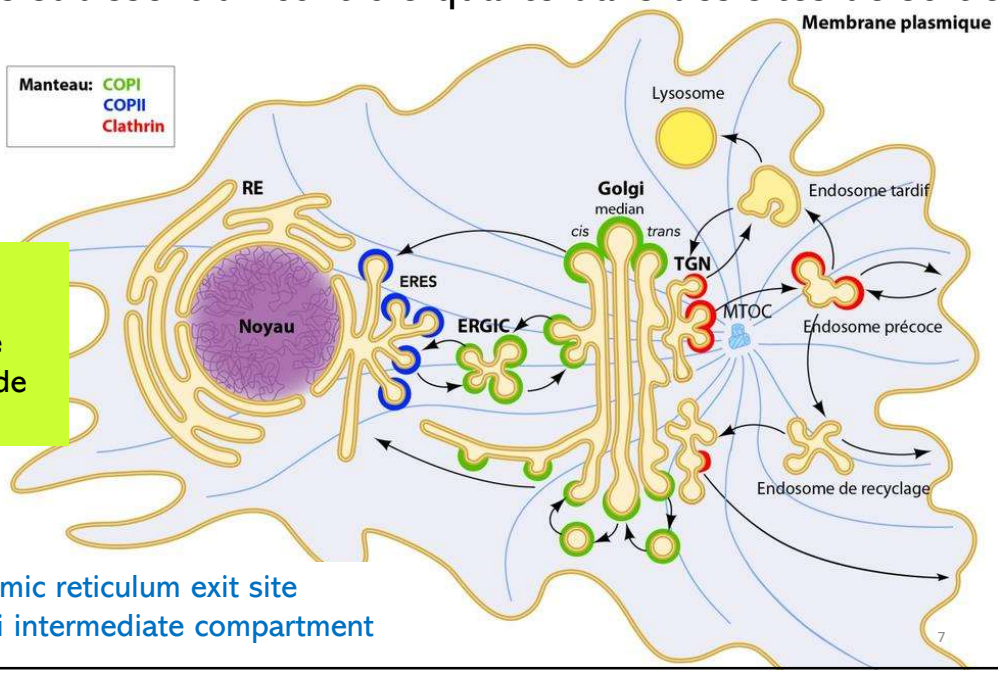
➢ **Cette translocation unidirectionnelle nécessite de l'A T P .**

A l'intérieur d'un organite les protéines peuvent encore être adressées à un compartiment à l'aide d'un **autre peptide signal**.

➢ **Après chaque adressage le peptide signal est clivé par une protéase.**

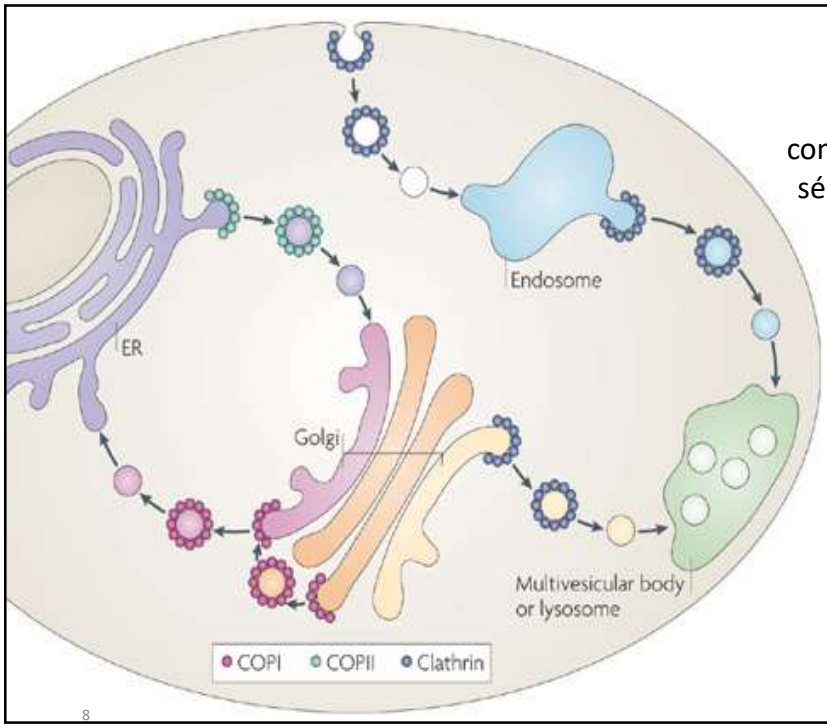


Les protéines subissent un contrôle qualité dans des sites de sortie ou ERES



Les protéines subissent un contrôle qualité dans des sites de sortie ou ERES

ERES: endoplasmic reticulum exit site
ERGIC: ER-Golgi intermediate compartment

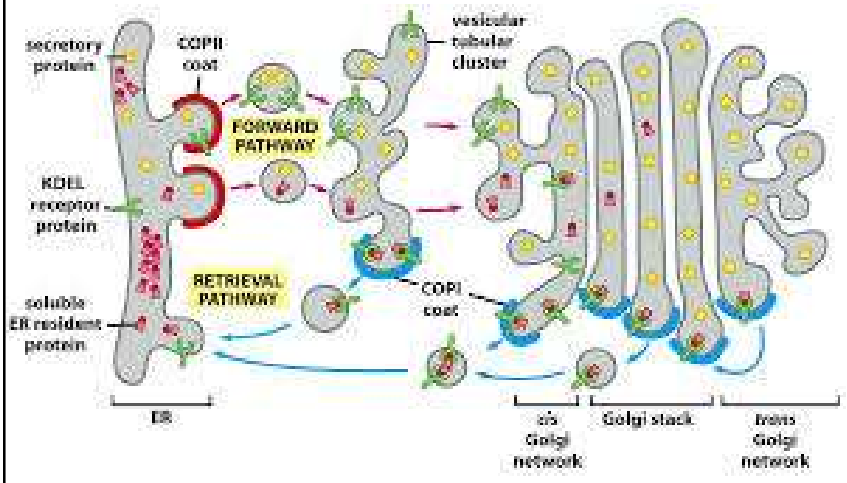


Les vésicules formées par les coatomères COP sont chargées du transport des molécules dans les compartiments précoces des voies de sécrétion, soit entre le RE et le Golgi, soit entre les citernes golgiennes.

Les coatomères = transport antérograde RE vers l'ERGIC
les COPI =l'échange intra-golgiens ou le transport rétrograde du Golgi vers le RE

Clathrine= entre le Golgi et la membrane plasmique & lysosome.

transport est dépendant de plusieurs mécanismes



transport est dépendant de plusieurs mécanismes qui font intervenir le cytosquelette et protéines motrices

Les coatomères COPII =transport antérograde des protéines du RE vers l'ERGIC

COPI sont impliqués dans l'échange intra-golgiens ou le transport rétrograde du Golgi vers le RE.

Les premières étapes de la synthèse des glycoprotéines se fait dans le RE mais la suite de leur formation est réalisée au cours de leur passage dans le Golgi.

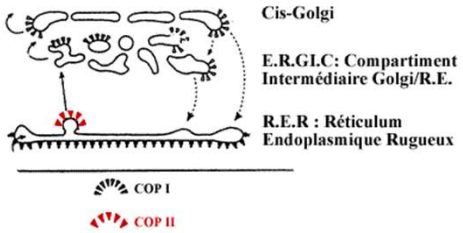
9

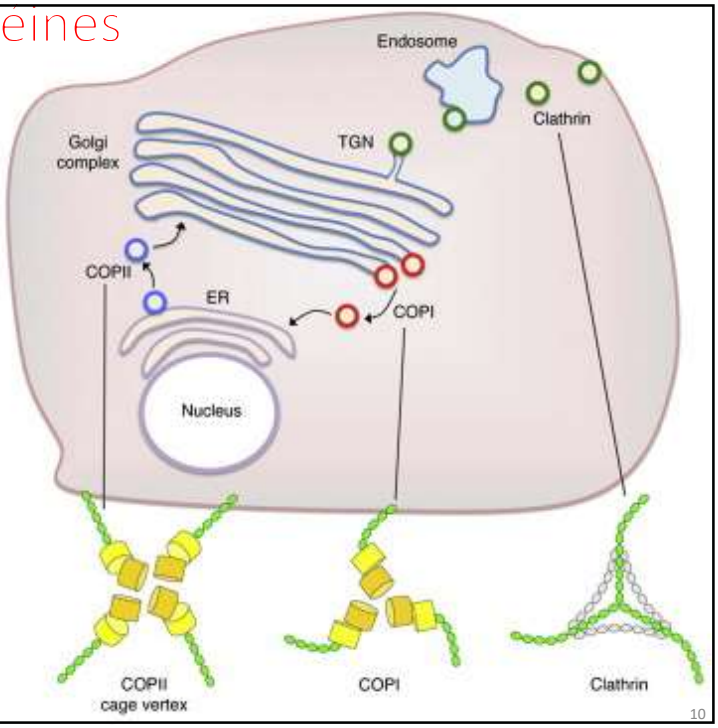
Triage des protéines

COPII =transport antérograde des protéines du RE vers l'ERGIC

COPI =l'échange intra-golgiens ou le transport rétrograde du Golgi vers le RE.

Clathrine= transport entre le Golgi et la membrane plasmique et les lysosomes et endosomes

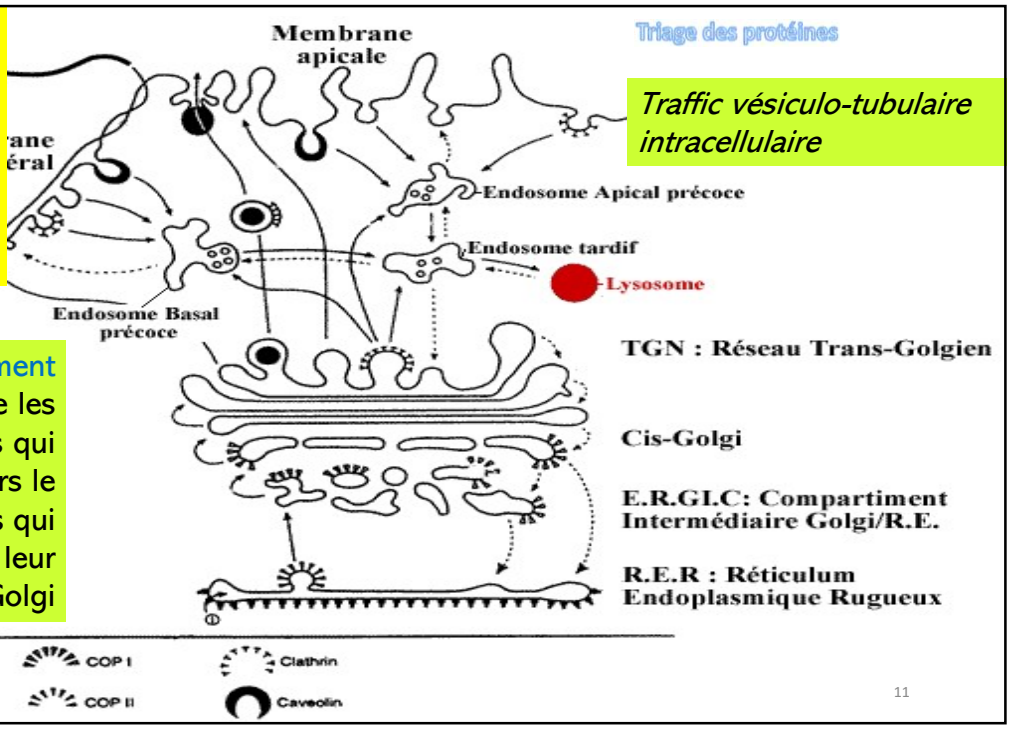




10

Les protéines présentes dans les ERES sont acheminées vers le compartiment intermédiaire ou ERGIC

ERGIC: compartiment de triage entre les protéines qui retournent vers le RE et celles qui continuent leur route vers le Golgi



11

- Adressage aux **péroxysomes**: Les protéines entrant dans les péroxysomes sont porteuses d'un signal PTS (Peroxysome Transfert Signal).

Adressage aux **lysosomes** Les protéines entrant dans les lysosomes sont porteuses d'une séquence spéciale: Le mannose - 6 - phosphate, reconnue par les protéines membranaires des lysosomes.

Adressage aux **réticulum endoplasmique**: Les protéines entrant dans le réticulum endoplasmique sont porteuses d'une séquence spéciale[un peptide signal]: KDEL [K=Lys/ D=Asp/ E=Glu/ L=Leu)

- SRP detect le peptide signal KDEL

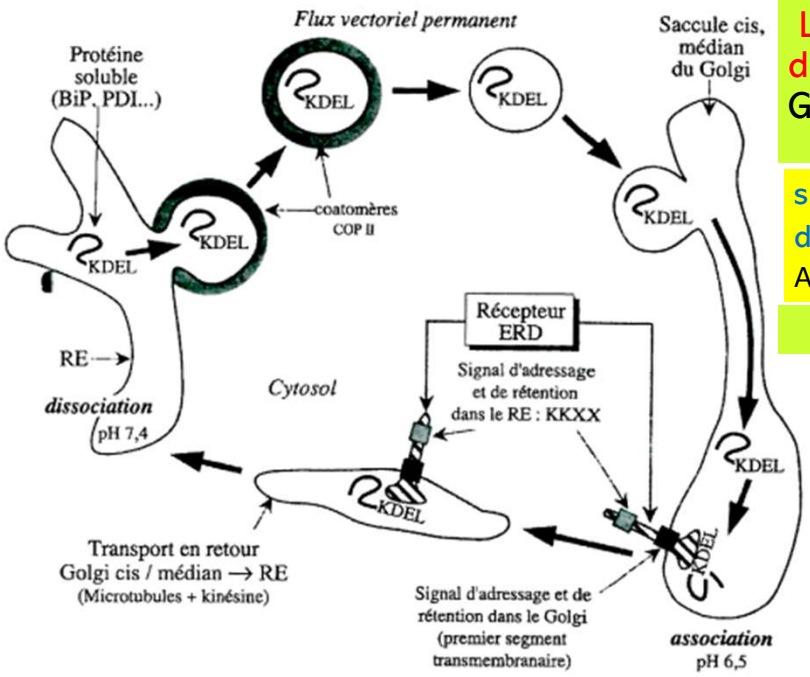
Voie de secretion: le système d'adressage repose pour sur les protéines SNARE. protéines SNARE servent à la fois de moyen de reconnaissance et de moyen d'ancrage.

12

L'adressage des protéines vers les lysosomes

- Le lysosome est un compartiment **riche en hydrolases acides** (nucléase, protéases, glycosidases, phosphatases…). Il y a des pompe H+ (ATPases) qui permettent l'entrée de protons dans le lysosome.
- Le **lysosome** permet le renouvellement des molécules ou organites cellulaire et est un mécanisme de **défense contre les agents pathogènes**.
- Des enzymes synthétisées sont N-glycosylées dans le RER, migrent dans l'Appareil de Golgi.
- Dans l'Appareil de Golgi, les Carbone 6 des mannoses sont phosphorylés en **mannose-6-Phosphate (M6P)** dans le Golgi Cis.
- Des vésicules tapissées de **clathrine** bourgeonnent du Golgi-trans aux membranes des lysosomes.

13



Le mécanisme de retour des protéines solubles du Golgi au RE

signal de rétention des protéines dans le RE = KDEL (KDEL = Lys, Asp, Glu, Leu)

Séquence KKXX est reconnue par les COP1 pour le retour au RE

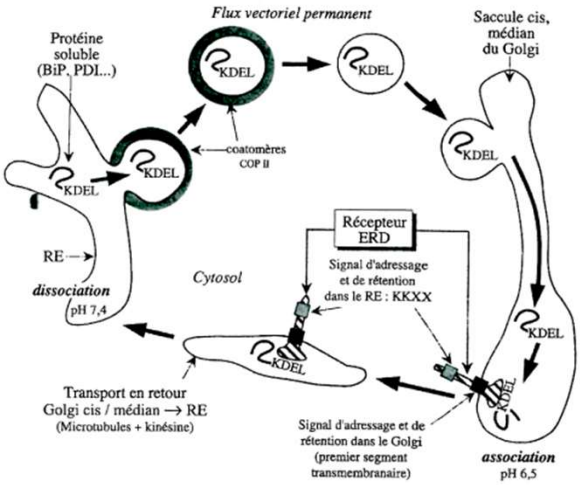
14

Les signaux d'adressage et de rétention des protéines dans le RE

• signale pour les protéines transmembranaire du RE :

- Séquence KKXX: signale pour les protéines résidentes de membrane du RE
- **KKXX** = (Lysine-Lysine-X-X)

- **signale pour des protéines solubles du RE**
- Séquence KDEL – signale pour des protéines solubles du RE
- **KDEL** (= Lys, Asp, Glu, Leu).

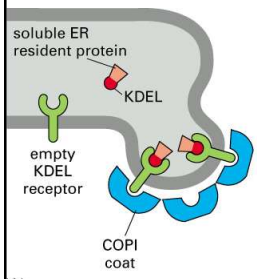


Remarque : (KDEL = Lys, Asp, Glu, Leu)

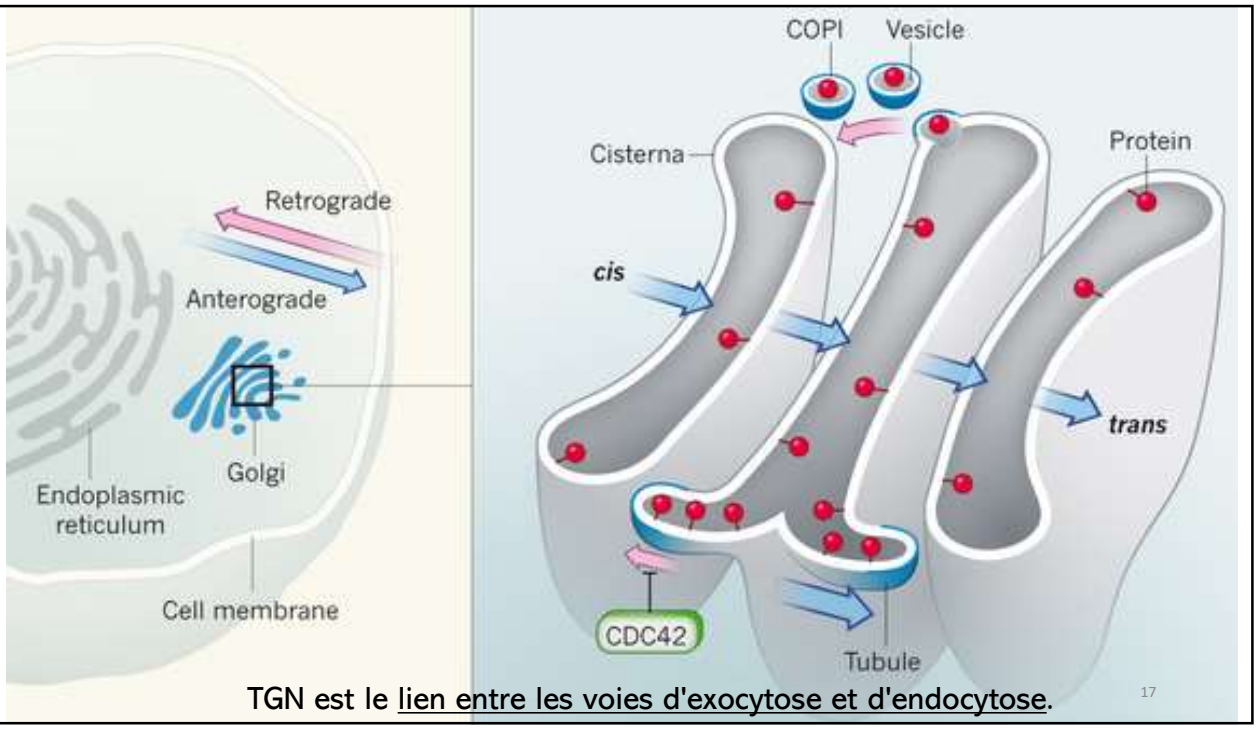
15

KDEL
signale pour des protéines solubles du RE
Flux de retour du Golgi vers le RE

- Les protéines avec **motif KDEL** seront retourne au RE.
- **KDEL** est une séquence peptidique située sur le **C-terminal** d'une protéine.
- Une protéine avec un motif KDEL sera **récupérée de l'appareil de Golgi par transport rétrograde vers la lumière de RE**.



16



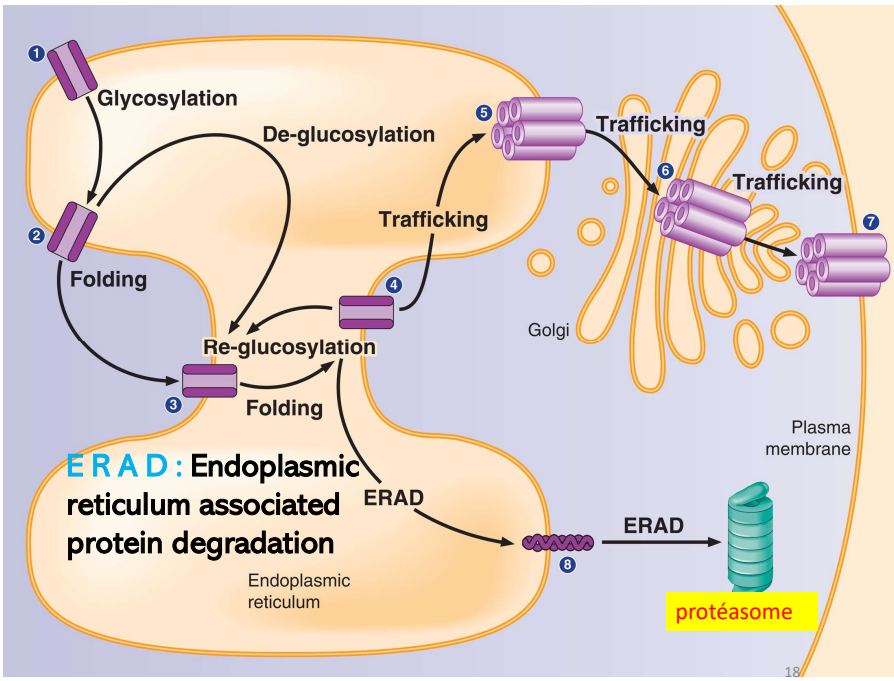
TGN est le lien entre les voies d'exocytose et d'endocytose.

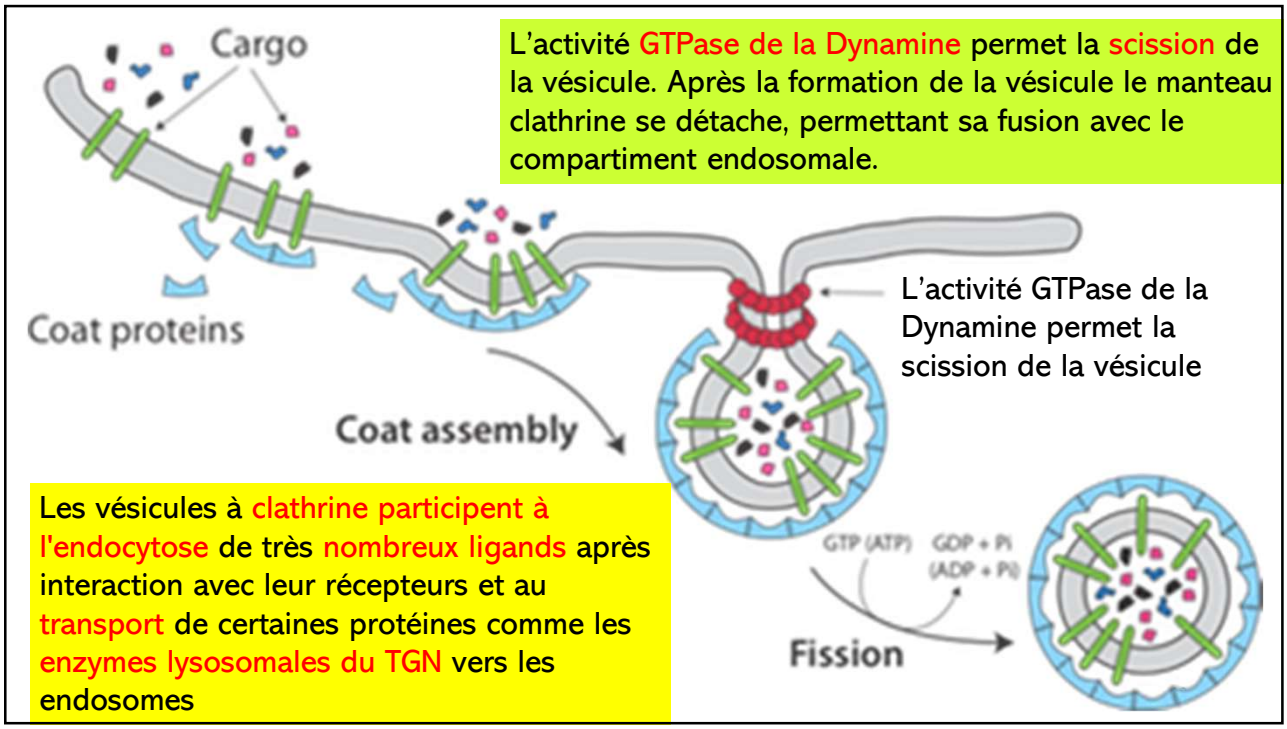
mauvaise conformation: la protéine va transporter vers la voie de l'élimination.

L'élimination se fait par le complexe ERAD (ER associated protein degradation).

La protéine est poly-ubiquitinylée est acheminée vers le protéasome

Le protéasome joue un rôle clé dans la dégradation des protéines.

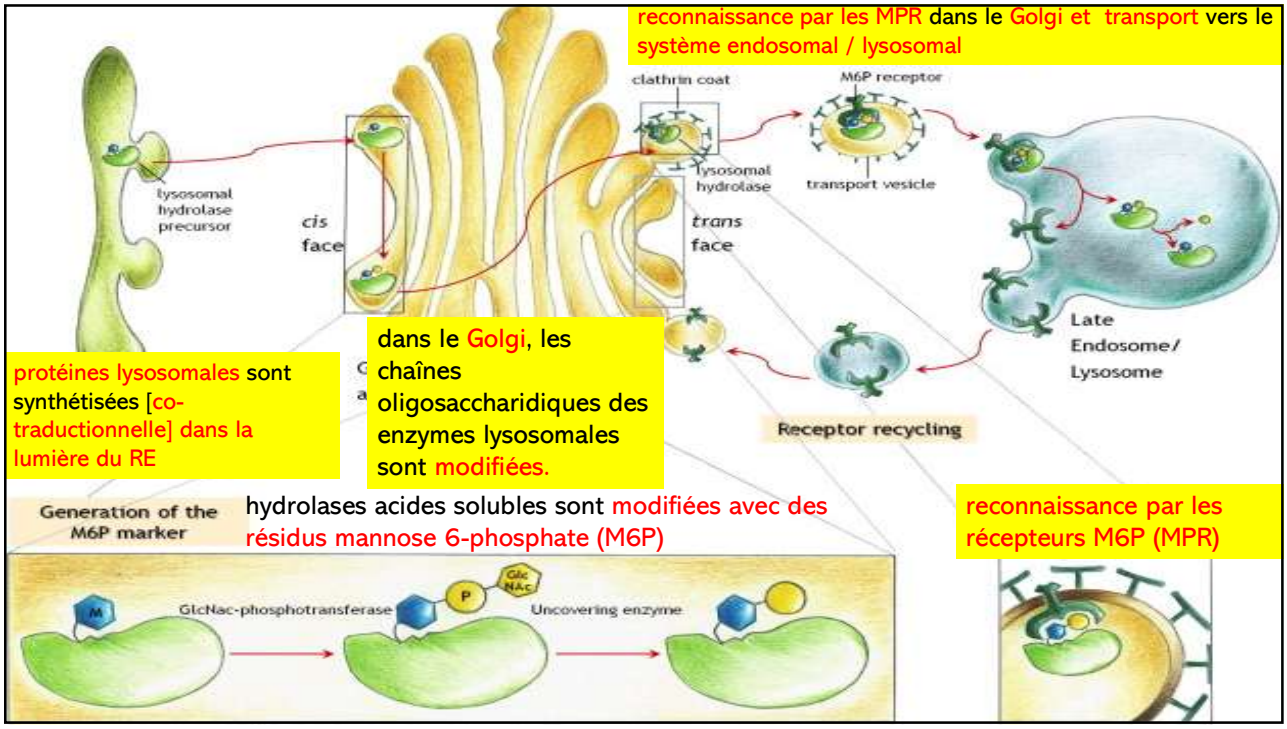




L'activité GTPase de la Dynamine permet la scission de la vésicule. Après la formation de la vésicule le manteau clathrine se détache, permettant sa fusion avec le compartiment endosomale.

L'activité GTPase de la Dynamine permet la scission de la vésicule

Les vésicules à clathrine participent à l'endocytose de très nombreux ligands après interaction avec leur récepteurs et au transport de certaines protéines comme les enzymes lysosomales du TGN vers les endosomes



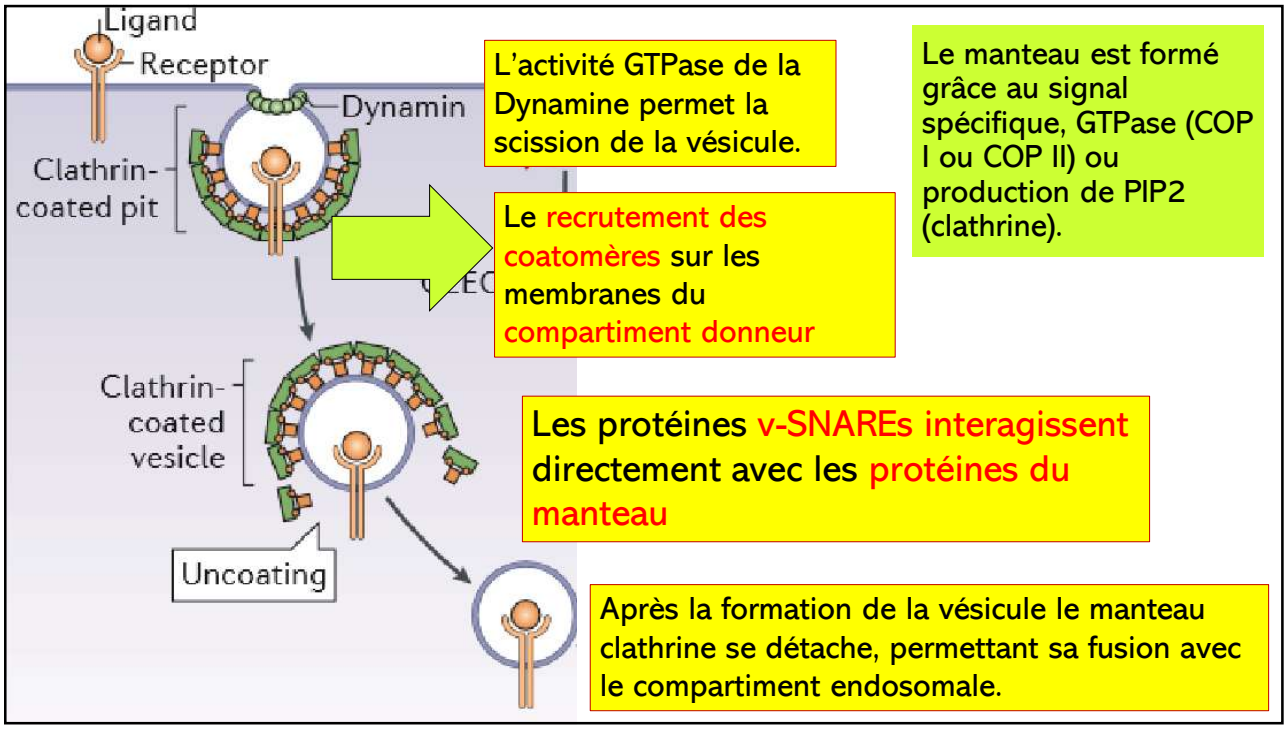
reconnaissance par les MPR dans le Golgi et transport vers le système endosomal / lysosomal

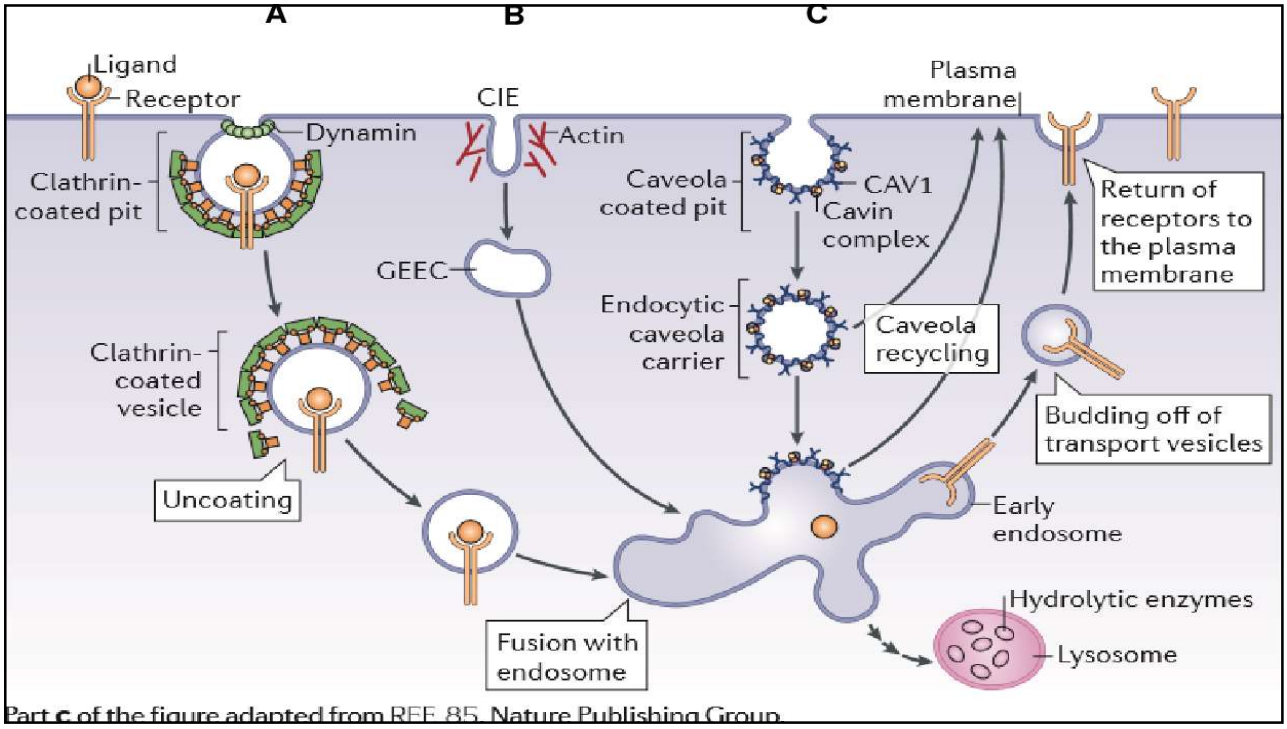
protéines lysosomales sont synthétisées [co-traductionnelle] dans la lumière du RE

dans le Golgi, les chaînes oligosaccharidiques des enzymes lysosomales sont modifiées.

hydrolases acides solubles sont modifiées avec des résidus mannose 6-phosphate (M6P)

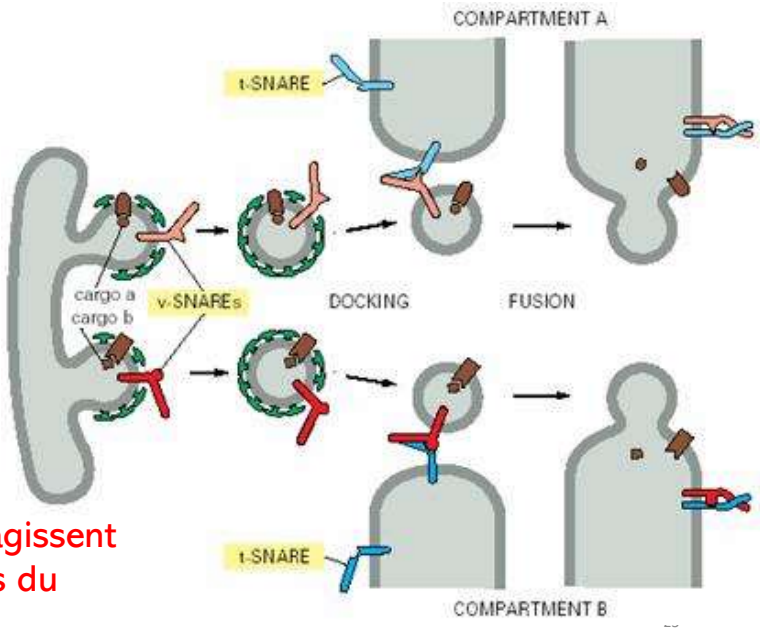
reconnaissance par les récepteurs M6P (MPR)


Ligand
Receptor
Dynamin
Clathrin-coated pit
Clathrin-coated vesicle
Uncoating
L'activité GTPase de la Dynamine permet la scission de la vésicule.
Le recrutement des coatomères sur les membranes du compartiment donneur
Le manteau est formé grâce au signal spécifique, GTPase (COP I ou COP II) ou production de PIP2 (clathrine).
Les protéines v-SNAREs interagissent directement avec les protéines du manteau
Après la formation de la vésicule le manteau clathrine se détache, permettant sa fusion avec le compartiment endosomale.


A
B
C
Ligand
Receptor
Dynamin
Clathrin-coated pit
Clathrin-coated vesicle
Uncoating
CIE
Actin
GEEC
Fusion with endosome
Caveola coated pit
CAV1
Cavin complex
Endocytic caveola carrier
Caveola recycling
Plasma membrane
Return of receptors to the plasma membrane
Budding off of transport vesicles
Early endosome
Hydrolytic enzymes
Lysosome
Part c of the figure adapted from REF. 85. Nature Publishing Group.

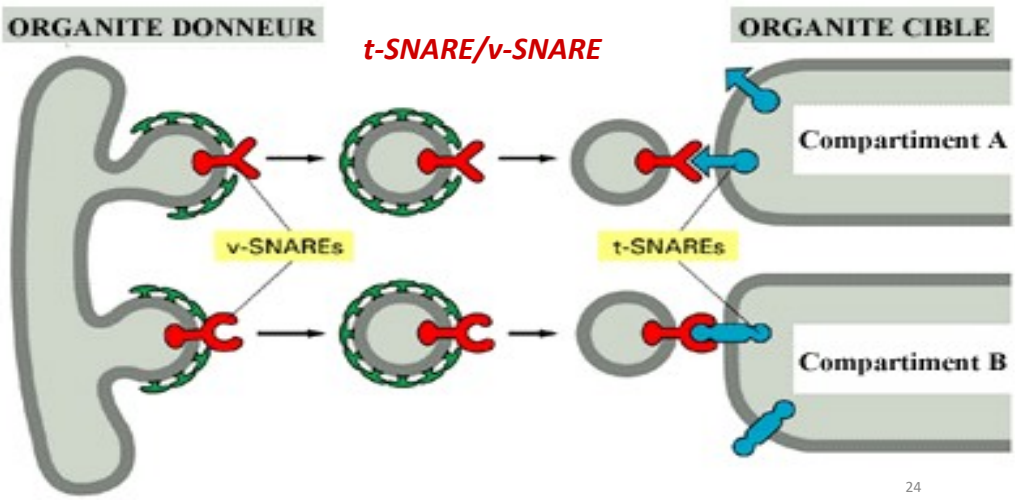
t-SNARE/v-SNARE

L'association est renforcée par l'interaction des protéines SNAREs (NSF receptor)
v-SNARE pour celle associée à la vésicule
t-SNARE pour celle portée par la membrane du compartiment accepteur (t- ou target).



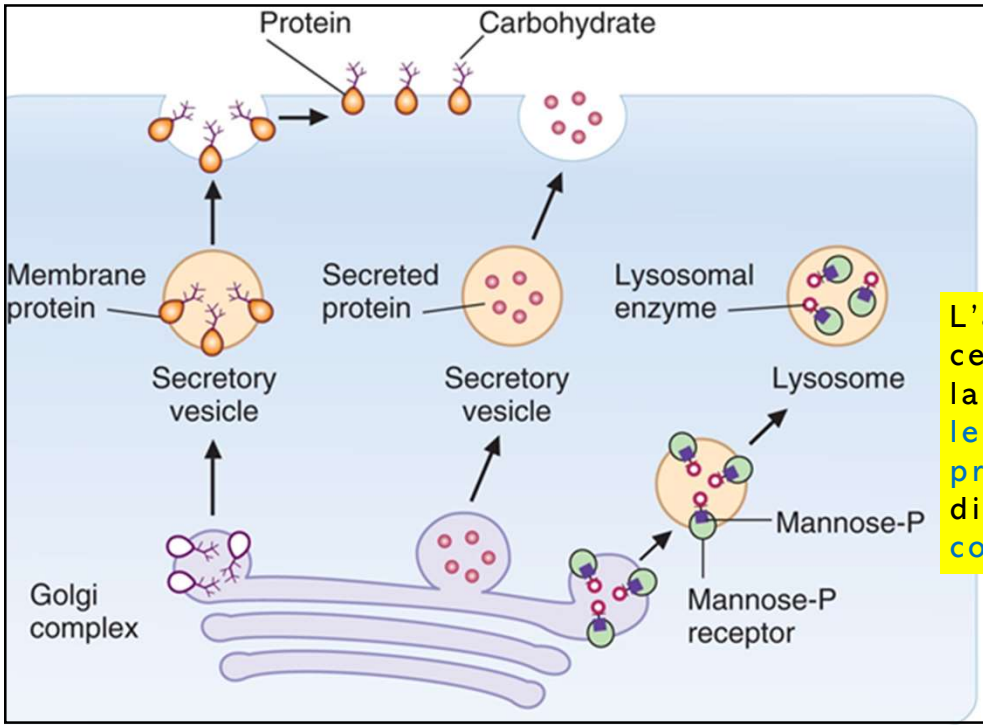
Les protéines v-SNAREs interagissent directement avec les protéines du manteau

L'association est renforcée par l'interaction des protéines SNAREs (NSF receptor)
v-SNARE pour celle associée à la vésicule
t-SNARE pour celle portée par la membrane du compartiment accepteur (t- ou target).



24

- - Endocytose: commun à toutes cellules, arrêt pendant la mitose
- - Phagocytose: cellules spécialisées (macrophage, neutrophiles, éosinophiles), organismes unicellulaires (amibes…)
- - Entrée directe par des perméases: fragments protéiques issus du protéasomes
- - Autophagie: englobement d'organites et de cytosol par des vésicules particulières (autophagosome), permet la dégradation/renouvellement des organites (mitochondrie, RE…), commun à toutes cellules



L'activité des cellules requiert la fabrication et le transport de protéines vers différents compartiments.

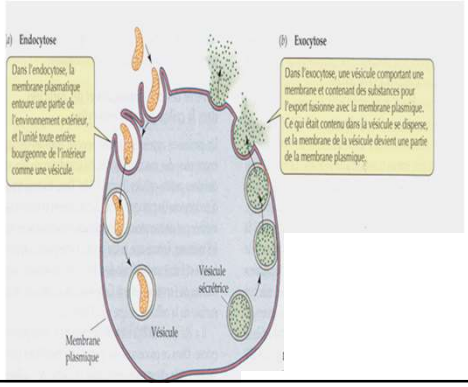
La voie centripète – voie de l'endocytose.

- **entrer le matériel extérieur à la cellule**
- la vésicule invagine la membrane et forme un manteau autour.
- Les organites impliqués lors de l'endocytose :
  1. **endosomes**
  2. **lysosomes**
  3. **appareil de Golgi**
  4. **REG**
- différentes formes de l'endocytose :

I. **La phagocytose**

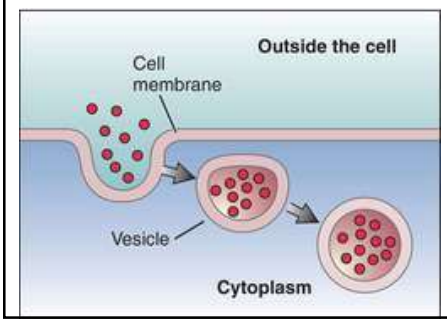
II. **La pinocytose**

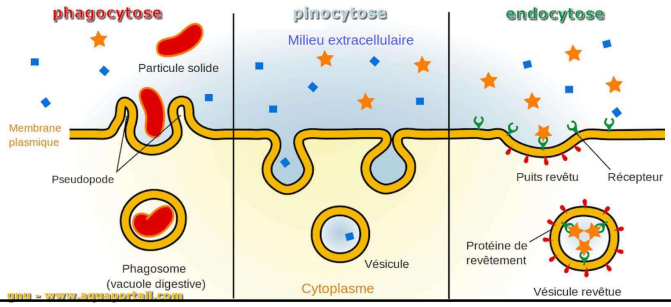
Endocytose peut être :
1. dépendante de clathrine
2. dépendante de cavéoline
3. indépendante de clathrine et de cavéoline [voie de nutrition cellulaire] (les vésicules ne sont pas recouvertes).

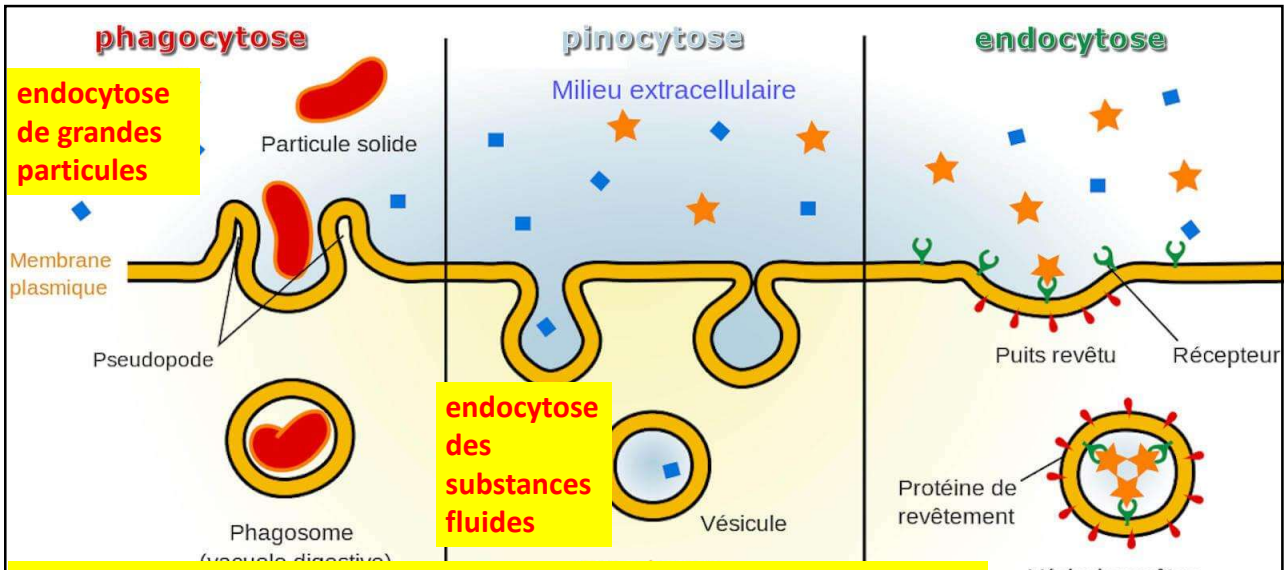


différentes formes de l'endocytose :

- La **phagocytose** : **endocytose de grandes particules** (micro-organismes, cellules mortes...) incorporées dans les phagosomes. Une fois que le phagosome est entré dans la cellule, la particule est dégradée, la cellule va essayer de récupérer tout ce qu'elle peut.
  - phagocytes professionnels : macrophages, neutrophiles, cellules dendritiques
- La **pinocytose** : **endocytose des substances fluides** par des vésicules.
- Apres le bourgeonnement les vésicules se dirigent vers l'endosome précoce, à partir de ce moment la vésicule peut être dirigée vers le lysosome / appareil de Golgi / dans certains cas vers le REG.







Vésicules endocytose:

1- vésicule à clathrine

2- vésicule dépourvu de revêtement connu

3- vésicule à cavéoline : [voie de nutrition cellulaire]

29

On décrit 4 classes d'endosomes

1. endosomes précoces
2. endosomes de recyclage
3. vésicules endosomales de transport
4. endosomes tardifs

- Les protéines nouvellement internalisées sont acheminées vers les endosomes précoces ou de tri
- Les récepteurs qui doivent retourner à la surface de la membrane cytoplasmique sont accumulés dans des endosomes de recyclage
- Les vacuoles ou les vésicules endosomales de transport se détachent de l'endosome précoce pour acquérir progressivement des vésicules membranaires internes. Ces éléments sont appelés corps multivésiculaires
- Ces corps multivésiculaires évoluent pour donner des endosomes tardifs

La lumière de l'endosome est acidifiée par une pompe à protons, l'ATPase vacuolaire situé dans la membrane de l'endosome. Le pH des endosomes passent progressivement de 6,5 dans les endosomes précoces à 5,0 dans les endosomes tardifs.

30

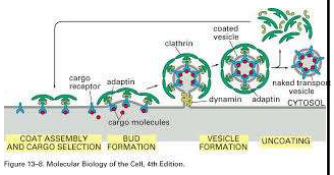


Figure 13–8. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

- **Vésicules endocytose en provenance de la membrane plasmique :**
- **vésicule à clathrine [**voie dépendante de la clathrine]
- **vésicule dépourvu de revêtement connu**
- **vésicule à cavéoline : [voie de nutrition cellulaire]**

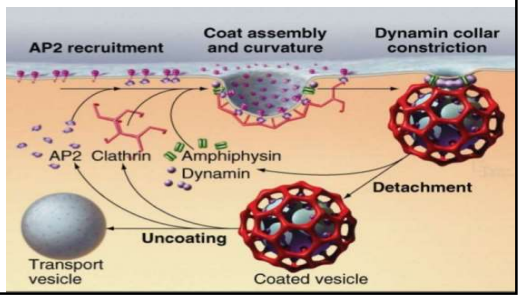
31

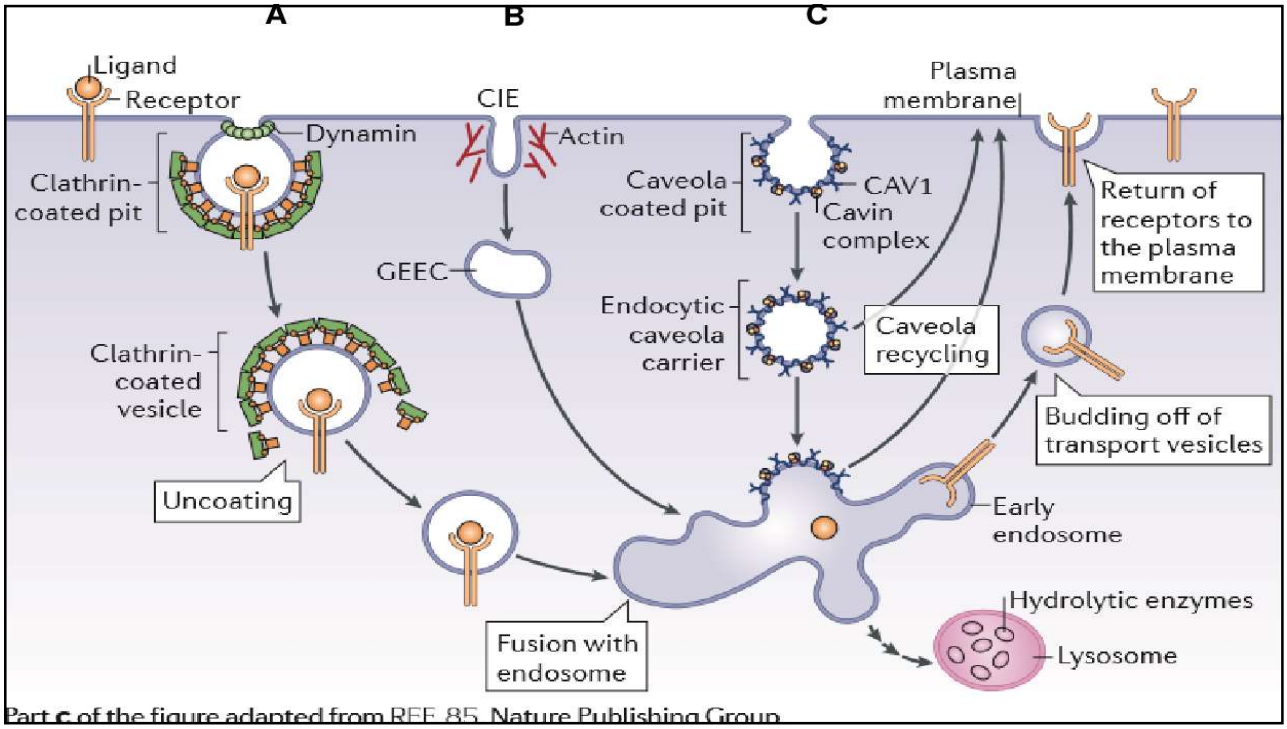
Endocytose
voie dépendante de la clathrine

- La clathrine est utilisée dans de nombreux sites de formation de vésicule comme le réseau transgolgien et les endosomes.
- triskèle de clathrine: Entraine une pression qui va provoquer une **invagination de la membrane**
- La **dynamine [une GTPase] qui permet à la vésicule pour se détacher** de la membrane.
- La vésicule de clathrine fusionne avec un endosome précoce

triskèle de clathrine

les triskèles de clathrine peuvent s'auto assembler pour former des cages ressemblant à des ballons de football, la clathrine correspondant aux coutures.





Part c of the figure adapted from REF. 85. Nature Publishing Group.

L'assemblage du revêtement de clathrine

- **L'assemblage du revêtement de clathrine** et l'apparition de sites d'interaction entre récepteurs et constituants du revêtement déforment la membrane plasmique sous jacente pour donner naissance à un puit profond.
- Cette activité nécessite de l'énergie qui est fournie par l'ATP, le GTP et des protéines accessoires.
- La **dynamine, une GTPase**, s'auto assemble après son association au GTP en un anneau hélicoïdal autour du collet du puit. Cet anneau va permettre la constriction du collet du puit et la **libération de la vésicule dans le cytoplasme**.
- Peu après son internalisation, **la vésicule perd son revêtement de clathrine** ce qui permet de recycler les constituants du revêtement et libère la vésicule qui va fusionner avec l'endosome.

34

Cavéoles/vésicules plasmiques

- Les vésicules plasmiques ou **cavéoles** sont des invaginations de petite taille (50 nm).
- Leur rôle est le transport de substances du plasma vers les tissus à travers l'endothélium
- Elles sont constituées par l'auto assemblage d'une petite protéine appelée **cavéoline**
- Cette protéine se caractérise par une grande **affinité pour le cholestérol.**
- Les **cavéoles** sont riches en cholestérol et en glycosphingolipides.
- Les **cavéoles** bourgeonnent à partir de la membrane plasmique pour former des vésicules de transport.

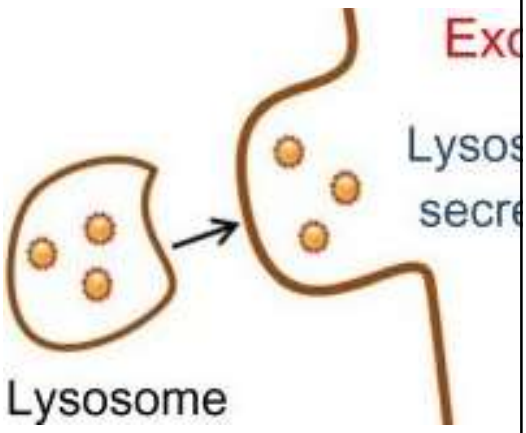
35

3voies communes de l' exocytose

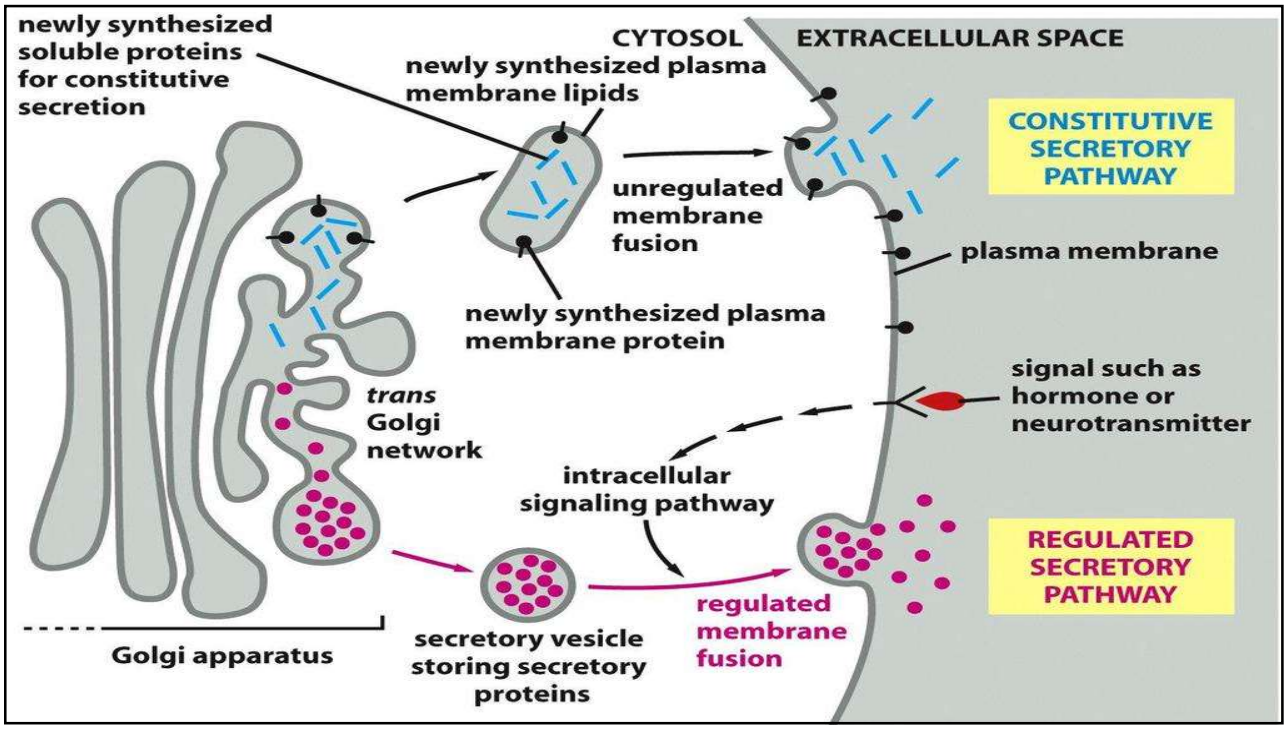
1. exocytose **constitutive**
2. exocytose **régulée**
3. **Voie lysosomale:** troisième voie pour l' exocytose implique la **fusion des vésicules avec des lysosomes** .

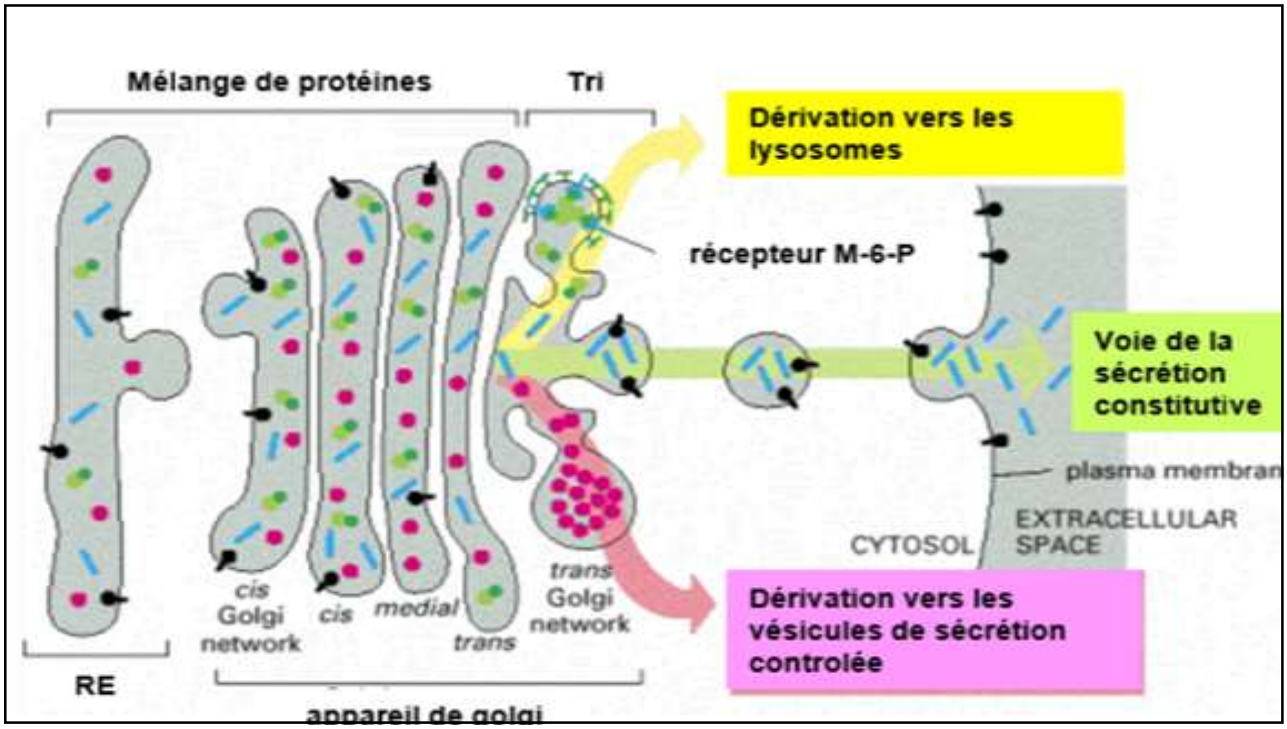
Les lysosomes contiennent des enzymes **hydrolase acide** qui décomposent les déchets, les microbes et les débris cellulaires.

Les lysosomes portent leur matière digérée à la membrane cellulaire où elles fusionnent avec la membrane et libèrent leur contenu dans la matrice extracellulaire.



36


newly synthesized soluble proteins for constitutive secretion
CYTOSOL
EXTRACELLULAR SPACE
newly synthesized plasma membrane lipids
CONSTITUTIVE SECRETORY PATHWAY
unregulated membrane fusion
plasma membrane
newly synthesized plasma membrane protein
signal such as hormone or neurotransmitter
trans Golgi network
intracellular signaling pathway
REGULATED SECRETORY PATHWAY
regulated membrane fusion
Golgi apparatus
secretory vesicle storing secretory proteins


Mélange de protéines
Tri
Dérivation vers les lysosomes
récepteur M-6-P
Voie de la sécrétion constitutive
plasma membran
EXTRACELLULAR SPACE
CYTOSOL
cis Golgi network
cis
medial
trans
trans Golgi network
Dérivation vers les vésicules de sécrétion controlée
RE
appareil de golgi